

## MATRIX METALLOPROTEINASES INHIBITOR

**Publication number:** JP2001192316

**Publication date:** 2001-07-17

**Inventor:** INOMATA SHINJI; UMISHIO KENICHI

**Applicant:** SHISEIDO CO LTD

**Classification:**

- **International:** A61K8/96; A61K8/97; A61K36/18; A61P17/00;  
A61P43/00; A61Q1/00; A61Q1/12; A61Q19/08;  
A61K8/96; A61K36/18; A61P17/00; A61P43/00;  
A61Q1/00; A61Q1/12; A61Q19/08; (IPC1-7): A61K7/00;  
A61K35/78; A61P17/00; A61P43/00

- **European:**

**Application number:** JP20000005704 20000106

**Priority number(s):** JP20000005704 20000106

[Report a data error here](#)

### Abstract of JP2001192316

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a matrix metalloproteinases(MMPs) inhibitor belonging to the family gelatinase and the family stromelysin, having excellent inhibiting effects on MMP-9 activity and inhibiting effects on MMP-3 activity, inhibiting decomposition of an extracellular matrix component of the skin by the MMPs and capable of sustaining an elastic skin without a wrinkle or a flabbiness, preventing a skin aging and sustaining fresh skin conditions. **SOLUTION:** This inhibitor is obtained by including one or more kinds of extracts of Valeriana fauriei Briquet or Valerianaceae, Diospyros kaki Thunberg (Ebenaceae), Astragalus sinicus Linne (Leguminosae), Crataegus cuneata Siebold et Zuccarini (Rosaceae), Paeonia suffruticosa Andrews (Paeonia montan Sims) (Paeoniaceae), Theasinensis Linne var. assamica Pierre (Theaceae), Eucalyptus globulus Labillardiere, Potentilla tormentilla Schrk (Rosaceae), Tilia cordata Mill., Tilia platyphyllos Scop., Tilia europaea Linne (Betulaceae), Betula alba Linne (Betulaceae), Origanum majorana L., Uncaria gambir Roxburgh (Rubiaceae), Juglans regia Linne var. sinensis De Candolle or Juglandaceae, Sophora flavescens Aniton (Legminosae), Sanguisorba officinalis Linne (Rosaceae), Hypericum perforatum Linne (Guttiferae) and Thea sinensis Linne (Theaceae).

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2001-192316  
(P2001-192316A)

(43)公開日 平成13年7月17日 (2001.7.17)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ト(参考)
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	K 4 C 0 8 3
35/78		35/78	C 4 C 0 8 8
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5

審査請求 未請求 請求項の数6 O.L (全11頁)

(21)出願番号 特願2000-5704(P2000-5704)

(22)出願日 平成12年1月6日 (2000.1.6)

(71)出願人 000001959  
株式会社資生堂  
東京都中央区銀座7丁目5番5号  
(72)発明者 猪股 健二  
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第一リサーチセンター内  
(72)発明者 海塩 健一  
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第一リサーチセンター内  
(74)代理人 100090527  
弁理士 館野 千恵子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤

(57)【要約】

【課題】 優れたMMP 9活性阻害効果およびMMP 3活性阻害効果を有し、MMPsによる皮膚細胞外マトリックス成分の分解を防止して、弾力のある、シワやたるみのない皮膚を維持することができ、皮膚の老化を防止し、若々しい肌の状態を維持することができるゼラチナーゼ群またはストロムライシン群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤を提供する。

【解決手段】 カノコソウ又はその他の近縁植物、カキノキ、レンゲソウ、サンザシ、ボタン、コウチャ、ユーカリ、トルメンチラ、シナノキ、シラカバ、マジョラム、アセンヤク、クルミ殻又はその近縁植物、クララ、ワレモコウ、オトギリソウ、チャの一種または二種以上の抽出物を含有させる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 カノコソウ (*Valeriana fauriei* Briquet) 又はその他の近縁植物 (Valerianaceae) 、カキノキ (*Diospyros kaki* Thunberg (Ebenaceae)) 、レンゲソウ (*Astragalus sinicus* Linne (Leguminosae)) 、サンザシ (*Crataegus cuneata* Siebold et Zuccarini (Rosa ceae)) 、ボタン (*Paeonia suffruticosa* Andrews (Paeoniaceae)) 、コウチャ (*Thea sinensis* Linne var. *assamica* Pierre (Theaceae)) 、ユーカリ (*Eucalyptus globulus* Labillardiere) 、トルメンチラ (*Potentilla tormentilla* Schrk (Rosaceae)) 、シナノキ (*Tilia cordata* Mill., *Tilia p latyphyllus* Scop., *Tilia europaea* Linne (Tiliaceae)) 、シラカバ (*Betula alba* Linne (Betulaceae)) 、マジョラム (*Origanum majorana* L.) 、アセンヤク (*Uncaria gambir* Roxburgh (Rubiaceae)) 、クルミ殻 (*Juglans regia* Linne var. *sinensis* De Candolle) 又はその近縁植物 (Juglandaceae) 、クララ (*Sophora flavescens* Aiton (Leguminosae)) 、ワレモコウ (*Sanguisorba officinalis* Linne (Rosaceae)) 、オトギリソウ (*Hypericum perforatum* Linne 又は *Hypericum erectum* Thunberg (Guttiferae)) 、チャ (*Thea sinensis* Linne (Theaceae)) の一種または二種以上の抽出物よりなることを特徴とするゼラチナーゼ群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 阻害剤。

【請求項2】 請求項1記載の抽出物よりなることを特徴とするエラスチン分解抑制剤。

【請求項3】 請求項1記載の抽出物よりなることを特徴とするラミニン分解抑制剤。

【請求項4】 請求項1記載の抽出物よりなることを特徴とする基底膜分解抑制剤。

【請求項5】 カノコソウ (*Valeriana fauriei* Briquet) 又はその他の近縁植物 (Valerianaceae) 、カキノキ (*Diospyros kaki* Thunberg (Ebenaceae)) 、レンゲソウ (*Astragalus sinicus* Linne (Leguminosae)) 、サンザシ (*Crataegus cuneata* Siebold et Zuccarini (Rosa ceae)) 、ボタン (*Paeonia suffruticosa* Andrews (Paeoniaceae)) 、コウチャ (*Thea sinensis* Linne var. *assamica* Pierre (Theaceae)) 、ユーカリ (*Eucalyptus globulus* Labillardiere) 、トルメンチラ (*Potentilla tormentilla* Schrk (Rosaceae)) 、シナノキ (*Tilia cordata* Mill., *Tilia p latyphyllus* Scop., *Tilia europaea* Linne (Tiliaceae)) 、シラカバ (*Betula alba* Linne (Betulaceae)) 、マジョラム (*Origanum majorana* L.) 、アセンヤク (*Uncaria gambir* Roxburgh (Rubiaceae)) 、クルミ殻 (*Juglans regia* Linne var. *sinensis* De Candolle) 又はその近縁植物 (Juglandaceae) 、クララ (*Sophora flavescens* Aiton (Leguminosae)) 、ワレモコウ (*Sanguisorba officinalis* Linne (Rosaceae)) 、オトギリソウ (*Hypericum perforatum* Linne 又は *Hypericum erectum* Thunberg (Guttiferae)) 、チャ (*Thea sinensis* Linne (Theaceae)) の一種または二種以上の抽出物よりなることを特徴とするストロムライシン群に属するマトリックスマタロプロテアーゼ (MMPs) 阻害剤。

【請求項6】 請求項5記載の抽出物よりなることを特徴とするプロテオグリカン分解抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤に関し、さらに詳しくは、皮膚の老化に大きな影響を与える特定のマトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinases ; MMPs) の活性を阻害して皮膚の老化を防止することのできるマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤に関する。本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、基礎化粧品をはじめ、マイクロアップ化粧品、頭髪用化粧品、浴剤などに好適に使用しうるものである。

## 【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】皮膚の老化に伴う変化、即ち、シワ、くすみ、きめの消失、弾力性の低下等に、従来より紫外線が大きく関与していることが知られている。これらの変化をミクロ的に見れば、コラーゲン、エラスチン等の真皮マトリックス成分の減少、変性、さらには基底膜損傷や表皮肥厚が起こっている。

【0003】近年研究が進み、この変化を誘導する因子として、特にマトリックスプロテアーゼの関与が指摘されてきている。マトリックスプロテアーゼには多くの種類が知られており、構造的、機能的特徴に共通点を有しているものの、それぞれの基質蛋白が異なっている (宮崎香, 生化学68卷12号, PP1791-1807 (1996))。マトリックスメタロプロテアーゼの中でも、MMP 1は、皮膚真皮マトリックスの主な構成成分であるタイプI, IIIコラーゲンを分解し、ゼラチナーゼ群に属するMMP 2, 9は基底膜成分であるタイプIVコラーゲンやラミニン、真皮マトリックス成分のエラスチン等を分解し、さらにストロムライシン群に属するMMP 3, 10はプロテオグリカンやタイプIVコラーゲン、ラミニン等を分解する酵素として知られているが、その発現は紫外線の照射により大きく増加し、紫外線による細胞外マトリックスの減少変性の原因の一つとなり、皮膚のシワの形成等の大きな要因の一つであると考えられている (Gary J. Fisher et al. Nature, 379(25), 335(1996); Gary J. Fisher et al. The New England Journal of Medicine, 337(20), 1419(1997))。このように MMPs 活性の阻害は種々の細胞外マトリックスを保護し、皮膚の老化を防ぐうえで重要である。ところが、従来の抗老化薬剤には、線維芽細胞を活性化し、コラーゲンの産生量を増加させる機序を持ったものは多く認め

られるが、各々のMMPs活性の阻害に着目したものは存在していない。そこで、我々は、より効果的な抗老化薬剤の開発をめざして、各々のMMPsの阻害作用を有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤の開発を行った。したがって、本発明の目的は、皮膚の老化の予防や改善作用に優れ、かつ安全性の高いマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤を提供することにある。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、これらの問題を解決するため、広く種々の物質について各々のMMPs阻害作用を検討した結果、カノコソウ、カキノキ、レンゲソウ、サンザシ、ボタン、コウチャ、ユーカリ、トルメンチラ、シナノキ、シラカバ、マジョラム、アセンヤク、クルミ殻、クララ、ワレモコウ、オトギリソウ、チャの各々の抽出物が優れたMMPs阻害活性を有していることを見出し、本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、カノコソウ (*Valeriana fauriei* Briquet) 又はその他の近縁植物 (*Valerianaceae*)、カキノキ (*Diospyros kaki* Thunberg (*Ebenaceae*))、レンゲソウ (*Astragalus sinicus* Linne (*Leguminosae*))、サンザシ (*Crataegus cuneata* Siebold et Zuccarini (*Rosaceae*))、ボタン (*Paeonia suffruticosa* Andrews (*Paeoniaceae*))、コウチャ (*Thea sinensis* Linne var. *assamica* e))、

*Pierre* (*Theaceae*))、ユーカリ (*Eucalyptus globulus* Labillardiere)、トルメンチラ (*Potentilla tormentilla* Schrk (*Rosaceae*))、シナノキ (*Tilia cordata* Mill., *Tilia platyphyllos* Scop., *Tiliaeuropea* Linne (*Tiliaceae*))、シラカバ (*Betula alba* Linne (*Betulaceae*))、マジョラム (*Origanum majorana* L.)、アセンヤク (*Uncaria gambir* Roxburgh (*Rubiaceae*))、クルミ殻 (*Juglans regia* Linne var. *sinensis* De Candolle) 又はその近縁植物 (*Juglandaceae*)、クララ (*Sophora flavescens* Aiton (*Leguminosae*))、ワレモコウ (*Sanguisorba officinalis* Linne (*Rosaceae*))、オトギリソウ (*Hypericum perforatum* Linne 又は *Hypericum erectum* Thunberg (*Guttiferae*))、チャ (*Thea sinensis* Linne (*Theaceae*)) の一種または二種以上の抽出物よりなることを特徴とするゼラチナーゼ群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 阻害剤、および上記植物抽出物よりなることを特徴とするストロムライシン群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 阻害剤が提供される。

【0006】本発明において、ゼラチナーゼ群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 阻害剤の応用としては、エラスチン分解抑制剤、ラミニン分解抑制剤および基底膜分解抑制剤としての適用が可能である。また、ストロムライシン群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 阻害剤の応用としては、プロテオグリカン分解抑制剤およびラミニン分解抑制剤

としての適用が可能である。また、これらはシワの防御と改善を目的とした抗シワ剤としても適用が可能である。

【0007】以下、本発明の構成について詳述する。本発明に用いられるカノコソウ、カキノキ、レンゲソウ、サンザシ、ボタン、コウチャ、ユーカリ、トルメンチラ、シナノキ、シラカバ、マジョラム、アセンヤク、クルミ殻、クララ、ワレモコウ、オトギリソウ、チャの抽出物については、ゼラチナーゼ群に属するMMPs活性阻害作用およびストロムライシン群に属するMMPs活性阻害作用を有していることは今まで知られておらず、今回本発明者らがはじめて見い出したものである。

【0008】本発明に用いられるカノコソウ、カキノキ、レンゲソウ、サンザシ、ボタン、コウチャ、ユーカリ、トルメンチラ、シナノキ、シラカバ、マジョラム、アセンヤク、クルミ殻、クララ、ワレモコウ、オトギリソウ、チャの抽出物は、上記植物を抽出溶媒と共に浸漬または加熱還流した後、涙過し、濃縮して得られる。本発明に用いられる抽出溶媒は、通常抽出に用いられる溶媒であれば何でもよく、特にメタノール、エタノール等のアルコール類、含水アルコール類、アセトン、酢酸エチルエステル、1, 3-ブチレングリコール等の有機溶媒を単独あるいは組み合わせて用いることができる。

【0009】本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は外用剤として用いることを好適とし、その場合の植物抽出物の配合量は、外用剤全量中、乾燥物として 0.0001~20.0 重量%、好ましくは 0.0001~10.0 重量%である。0.0001 重量%未満であると、本発明でいう効果が十分に発揮されず、20.0 重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。また、10.0 重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

【0010】また、本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤には、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色剤、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0011】その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ベラバミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、カリシの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リノ酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の他の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類なども適宜配合する

ことができる。

【0012】本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等、従来皮膚外用剤に用いるものであればいずれでもよく、剤型は特に問わない。

### 【0013】

【実施例】次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。実施例に先立ち、本発明の植物抽出物のMMP9およびMMP3活性阻害効果に関する試験方法とその結果について説明する。

### 【0014】1. 試料の調製

#### (1) 植物抽出液

各植物50gを、室温で1週間エタノールに浸漬し、抽出液を濃縮し、エタノール抽出物1.5gを得た。この抽出物をDMSOに2%溶かし、この溶液を希釈して濃度を調整し、これを用いて以下の実験を行った。

### 【0015】2. MMPs活性阻害効果の試験方法およびその結果

測定にはヤガイ製のIV型コラゲナーゼ、ストロメリシン-1測定キットを用いた。被験物質をジメチルスルホキシドに溶解し、2重量%溶液とし、測定用緩衝液(0.4M NaCl, 10mM CaCl<sub>2</sub>を含むpH7.4の0.1Mトリス)で所定濃度に希釈した。用いた酵素はヤガイ製のヒト細胞由来のMMP3, MMP9である。被験物質を含んでいない反応系での基質分解率に対する被験物質を含んだ系での基質分解率の割合より、被験物質の活性阻害率を測定した。その結果を表1および表2に示す。また参考例として、MMPs阻害作用がよく知られている物質であるエチレンジアミン四酢酸(EDTA)についても、上記と同様の試験を行った。その結果を併せて表1, 表2に記す。

### 【0016】

#### 【表1】

試料	濃度(%)	酵素	阻害率(%)
カノコソウエキス	0.005	MMP9	32
カキノキエキス	0.005	MMP9	61
レンゲソウエキス	0.005	MMP9	24
サンザシエキス	0.005	MMP9	27
ボタンエキス	0.005	MMP9	35
コウチャエキス	0.005	MMP9	90
ユーカリエキス	0.005	MMP9	29
トルメンチラエキス	0.005	MMP9	75
シナノキエキス	0.005	MMP9	25
シラカバエキス	0.005	MMP9	20
マジョラムエキス	0.005	MMP9	68
アセンヤクエキス	0.005	MMP9	12
クレミ穀エキス	0.005	MMP9	15
クララエキス	0.005	MMP9	10
ワレモコウエキス	0.005	MMP9	31
オトギリソウエキス	0.005	MMP9	34
チャエキス	0.005	MMP9	65
EDTA	0.005	MMP9	0
EDTA	0.05	MMP9	90

#### 【表2】

試料	濃度(%)	酵素	阻害率(%)
カノコソウエキス	0.005	MMP3	15
カキノキエキス	0.005	MMP3	40
レンゲソウエキス	0.005	MMP3	41
サンザシエキス	0.005	MMP3	10
ボタンエキス	0.005	MMP3	20

### 【0017】

コウチャエキス	0.005	MMP 3	85
ユーカリエキス	0.005	MMP 3	15
トルメンチラエキス	0.005	MMP 3	65
シナノキエキス	0.005	MMP 3	11
シラカバエキス	0.005	MMP 3	28
マジョラムエキス	0.005	MMP 3	41
アセンヤクエキス	0.005	MMP 3	10
クルミ殻エキス	0.005	MMP 3	11
クララエキス	0.005	MMP 3	12
ワレモコウエキス	0.005	MMP 3	21
オトギリソウエキス	0.005	MMP 3	30
チャエキス	0.005	MMP 3	50
EDTA	0.005	MMP 3	0
EDTA	0.05	MMP 3	82

【0018】表1、表2より明らかなように、各種植物抽出物のMMP 9およびMMP 3阻害効果は、EDTAのMMP 9およびMMP 3阻害効果と同等以上であった。以下に、種々の剤型の本発明によるマトリックスメ

#### 実施例1 クリーム

(処方)

ステアリン酸	5.0	重量%
ステアリルアルコール	4.0	
イソプロピルミリストート	18.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
プロピレングリコール	10.0	
カノコソウ抽出物 (1, 3-ブチレングリコール50%抽出物)	0.01	
苛性カリ	0.2	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
防腐剤	適量	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールとカノコソウ抽出物(1, 3-ブチレングリコール50%抽出物)と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わって

#### 実施例2 クリーム

(処方)

ステアリン酸	2.0	重量%
ステアリルアルコール	7.0	
水添ラノリン	2.0	
スクワラン	5.0	
2-オクチルドデシルアルコール	6.0	
ポリオキシエチレン(25モル) セチルアルコールエーテル	3.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
プロピレングリコール	5.0	

タロプロテアーゼ阻害剤の処方例を実施例として説明する。

#### 【0019】

からしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきませながら30℃まで冷却する。

#### 【0020】

カキノキ抽出物(エタノール抽出物)	0.05
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備

乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきませながら30℃まで冷却する。

【0021】

### 実施例3 クリーム

#### (処方)

固体パラフィン	5.0 重量%
ミツロウ	10.0
ワセリン	15.0
流動パラフィン	41.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
ポリオキシエチレン(20モル)	
ソルビタンモノラウリン酸エステル	2.0
石けん粉末	0.1
硼砂	0.2
レンゲソウ抽出物(アセトン抽出物)	0.05
サンザシ抽出物(エタノール抽出物)	0.05
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきませながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサ

ーで均一に乳化し、乳化後よくかきませながら30℃まで冷却する。

【0022】

### 実施例4 乳液

#### (処方)

ステアリン酸	2.5 重量%
セチルアルコール	1.5
ワセリン	5.0
流動パラフィン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)	
モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.05

(商品名: カーボポール941, B.F.Goodrich Chemical company)

ボタン抽出物(酢酸エチルエステル抽出物)	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混

合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきませながら30℃まで冷却する。

【0023】

## 実施例5 乳液

(処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
密ロウ	2.0	
ラノリン	20.0	
流動パラフィン	10.0	
スクワラン	5.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
ポリオキシエチレン(20モル)		
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0	
プロピレングリコール	7.0	
コウチャ抽出物(アセトン抽出物)	10.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜなが

らこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0024】

## 実施例6 ゼリー

(処方)

95%エチルアルコール	10.0	重量%
ジプロピレングリコール	15.0	
ポリオキシエチレン(50モル)		
オレイルアルコールエーテル	2.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	
(商品名: カーボポール940, B.F.Goodrich Chemical company)		
苛性ソーダ	0.15	
L-アルギニン	0.1	
ユーカリ抽出物	7.0	
(50%エタノール水溶液抽出物)		
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾ		
フェノンスルホン酸ナトリウム	0.05	
エチレンジアミンテトラアセテート		
3ナトリウム・2水	0.05	
メチルパラベン	0.2	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にカーボポール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールにユーカリ抽出物(50%エタノール水溶液抽出物)、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に

添加する。次いで、その他の成分をえたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

【0025】

## 実施例7 美容液

(処方)

(A相)

エチルアルコール(95%)	10.0	重量%
ポリオキシエチレン(20モル)		
オクチルドデカノール	1.0	
パントテニールエチルエーテル	0.1	
トルメンチラ抽出物	1.5	

(メタノール抽出物)	
メチルパラベン	0. 15
(B相)	
水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
グリセリン	5. 0
ジプロピレングリコール	10. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
カルボキシビニルポリマー	0. 2
(商品名: カーボボール940, B.F.Goodrich Chemical company)	
精製水	残余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA  
相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち充填を

【0026】

## 実施例8 パック

(処方)	
(A相)	
ジプロピレングリコール	5. 0 重量%
ポリオキシエチレン(60モル) 硬化ヒマシ油	5. 0
(B相)	
シナノキ抽出物(メタノール抽出物)	0. 01
オリーブ油	5. 0
酢酸トコフェロール	0. 2
エチルパラベン	0. 2
香料	0. 2
(C相)	
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
ポリビニルアルコール	13. 0
(ケン化度90、重合度2,000)	
エタノール	7. 0
精製水	残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A  
相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加え

たのち充填を行う。

【0027】

## 実施例9 固形ファンデーション

(処方)	
タルク	43. 1 重量%
カオリン	15. 0
セリサイト	10. 0
亜鉛華	7. 0
二酸化チタン	3. 8
黄色酸化鉄	2. 9
黒色酸化鉄	0. 2
スクワラン	8. 0
イソステアリン酸	4. 0
モノオレイン酸POEソルビタン	3. 0
オクタン酸イソセチル	2. 0
シラカバ抽出物(エタノール抽出物)	1. 0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで  
十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチル

の油性成分、シラカバ抽出物(エタノール抽出物)、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型す

る。

## 【0028】

## 実施例10 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

## (处方)

## (粉体部)

二酸化チタン	10.3	重量%
セリサイト	5.4	
カオリン	3.0	
黄色酸化鉄	0.8	
ベンガラ	0.3	
黒色酸化鉄	0.2	

## (油相)

デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0

## (水相)

精製水	50.0
1, 3-ブチレンジコール	4.5
マジョラム抽出物(エタノール抽出物)	1.5
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料

を添加して室温まで冷却する。

## 【0029】

## 実施例11 クリーム

## (处方)

ステアリン酸	5.0	重量%
ステアリルアルコール	4.0	
イソプロピルミリストート	18.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
プロピレングリコール	10.0	
アセンヤク抽出物	0.01	
(1, 3-ブチレンジコール50%抽出物)		
苛性カリ	0.2	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
防腐剤	適量	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールとアセンヤク抽出物(1, 3-ブチレンジコール50%抽出物)と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ

(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ  
(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わって

からしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきませながら30℃まで冷却する。

## 【0030】

## 実施例12 クリーム

## (处方)

ステアリン酸	2.0	重量%
ステアリルアルコール	7.0	
水添ラノリン	2.0	
スクワラン	5.0	
2-オクチルドデシルアルコール	6.0	

## ポリオキシエチレン (25モル)

セチルアルコールエーテル	3. 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0
プロピレングリコール	5. 0
クルミ殻抽出物 (エタノール抽出物)	0. 05
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
エチルパラベン	0. 3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、  
加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱  
融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備

乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくか  
きませながら30℃まで冷却する。

【0031】

## 実施例13 クリーム

## (处方)

固体パラフィン	5. 0 重量%
ミツロウ	10. 0
ワセリン	15. 0
流動パラフィン	41. 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0
ポリオキシエチレン (20モル)	
ソルビタンモノラウリン酸エステル	2. 0
石けん粉末	0. 1
硼砂	0. 2
クララ抽出物 (アセトン抽出物)	0. 05
ワレモコウ抽出物 (エタノール抽出物)	0. 05
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
エチルパラベン	0. 3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱  
溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱  
融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきませ  
ながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサ

ーで均一に乳化し、乳化後よくかきませながら30℃ま  
で冷却する。

【0032】

## 実施例14 乳液

## (处方)

ステアリン酸	2. 5 重量%
セチルアルコール	1. 5
ワセリン	5. 0
流動パラフィン	10. 0
ポリオキシエチレン (10モル)	
モノオレイン酸エステル	2. 0
ポリエチレングリコール1500	3. 0
トリエタノールアミン	1. 0
カルボキシビニルポリマー	0. 05
(商品名: カーボホール941, B.F.Goodrich Chemical company)	
オトギリソウ抽出物	0. 01
(酢酸エチルエステル抽出物)	
亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
エチルパラベン	0. 3
香料	適量

## イオン交換水

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混

## 実施例15 乳液

## (処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
密ロウ	2.0	
ラノリン	20.0	
流動パラフィン	10.0	
スクワラン	5.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
ポリオキシエチレン(20モル)		
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0	
プロピレングリコール	7.0	
チャ抽出物(アセトン抽出物)	10.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0034】

【発明の効果】以上説明したように、本発明のマトリッ

## 残余

合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0033】

クスマタロプロテアーゼ阻害剤は、優れたMMP9活性阻害効果およびMMP3活性阻害効果を有しており、MMPsによる皮膚細胞外マトリックス成分の分解を防止して、弾力のある、シワやたるみのない皮膚を維持することができ、皮膚の老化を防止し、若々しい肌の状態を維持することのできるものである。

## フロントページの続き

Fターム(参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122  
 AB032 AB152 AB212 AB242  
 AB352 AB432 AB442 AC012  
 AC022 AC072 AC092 AC102  
 AC122 AC182 AC242 AC262  
 AC352 AC422 AC432 AC442  
 AC482 AC532 AC542 AC582  
 AC642 AC792 AD042 AD092  
 AD112 AD162 AD172 AD512  
 AD662 CC04 CC05 CC07  
 CC12 DD21 DD31 DD41 EE12  
 EE50 FF05  
 4C088 AB12 AB23 AB24 AB25 AB45  
 AB51 AB57 AB58 AB59 AB99  
 BA09 BA10 CA06 MA07 MA63  
 NA14 ZC20